

08.10.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

JP 04/15293

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年10月21日

出願番号  
Application Number: 特願2003-360263  
[ST. 10/C]: [JP 2003-360263]

REC'D 26 NOV 2004	
WIPO	PCT

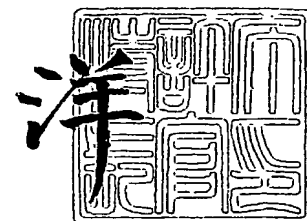
出願人  
Applicant(s): 協和醗酵工業株式会社  
富士写真フイルム株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 A31681M  
【提出日】 平成15年10月21日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D285/12  
A61K 31/433 ADU

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 村形 力

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 井野 洋二

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 網城 宣善

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 中井 龍一郎

【特許出願人】  
【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【特許出願人】  
【識別番号】 000005201  
【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】  
【識別番号】 110000109  
【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス  
【代表者】 今村 正純

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 170347  
【納付金額】 21,000円

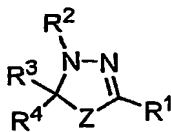
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0205141

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(I)

＜式中、Zは硫黄原子または $-S(=O)-$ を表し、

$R^1$ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル

または $-C(=W)R^5$ 〔式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^5$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

$-YR^6$ （式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^6$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または

$-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-OR^9$ （式中、 $R^9$ は前記 $R^6$ と同義である）または $-NR^{10}R^{11}$ （式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{10}$ と $R^{11}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表すか、または $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する〕を表す〕を表し、

$R^2$ は

$-C(=W^1)R^{12}$ 〔式中、 $W^1$ は前記Wと同義であり、 $R^{12}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

$-Y^1R^{13}$ （式中、 $Y^1$ は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{13}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または $-NR^{14}R^{15}$ （式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表す〕を表し、

$R^3$ は、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$R^4$ は

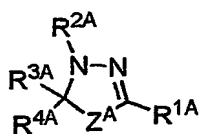
置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換

のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、  
 または  $R^3$  と  $R^4$  が一緒になって  $-(CR^{16A}R^{16B})_{m1}-Q-(CR^{16C}R^{16D})_{m2}-$  [式中、 $Q$  は単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$  および  $m2$  は同一または異なって  $0 \sim 4$  の整数を表すが、 $m1$  と  $m2$  は同時に  $0$  とはならず、 $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$  および  $R^{16D}$  は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{17}$  [式中、 $R^{17}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{18}R^{19}$  (式中、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または  $R^{18}$  と  $R^{19}$  が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-SO_2NR^{20}R^{21}$  (式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ前記の  $R^{18}$  および  $R^{19}$  と同義である) または  $-COR^{22}$  (式中、 $R^{22}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す]、 $-NR^{23}R^{24}$  [式中、 $R^{23}$  および  $R^{24}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{25}$  (式中、 $R^{25}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または  $-SO_2R^{26}$  (式中、 $R^{26}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または  $R^{23}$  と  $R^{24}$  が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または  $-CO_2R^{27}$  (式中、 $R^{27}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表すか、または  $R^{16A}$  と  $R^{16B}$  もしくは  $R^{16C}$  と  $R^{16D}$  が一緒になって酸素原子を表し、 $m1$  または  $m2$  が  $2$  以上の整数であるとき、それぞれの  $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$  および  $R^{16D}$  は同一でも異なってもよく、隣接する二つの炭素原子に結合する  $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$  および  $R^{16D}$  はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい] を表す>で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

## 【請求項 2】

一般式 (IA)

## 【化 2】



(IA)

(式中、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $Z^A$  はそれぞれ前記  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $Z$  と同義であるが、 $Z^A$  が硫黄原子であり、かつ  $R^{1A}$  がベンジルであり、かつ  $R^{2A}$  がアセチ

ルであり、かつ  $R^{3A}$  または  $R^{4A}$  の一方がメチルであり、他方が 2-オキソプロピルとはならない) で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】

$R^{3A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキニルである請求項 2 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】

$R^{4A}$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項 2 または 3 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】

$R^{4A}$  が置換もしくは非置換のアリールである請求項 2 または 3 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】

$R^{2A}$  が  $-C(=O)R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は前記と同義である) である請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^{1A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項 2 ~ 6 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^{1A}$  が  $-C(=W)R^5$  (式中、 $W$  および  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 2 ~ 6 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 9】

$W$  が酸素原子である請求項 8 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 10】

$R^5$  が  $-YR^6$  (式中、 $Y$  および  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である) または  $-NR^7R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 8 または 9 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 11】

$Z$  が硫黄原子である請求項 2 ~ 10 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 12】

請求項 2 ~ 11 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 13】

請求項 2 ~ 11 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する M 期キネシンイージー 5 (Eg5) 阻害剤。

【請求項 14】

請求項 2 ~ 11 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患の治療および/または予防剤。

【請求項 15】

請求項 2 ~ 11 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】チアジアゾリン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖が関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および/または予防剤などに関する。

【背景技術】

【0002】

临床上重要な抗癌剤であるビンカアルカロイド類やタキサン類などの薬剤は微小管と結合し、微小管を構造ユニットとする紡錘体の機能を阻害する作用を有している。紡錘体機能は細胞分裂時（細胞周期M期）における中心体の局在や染色体の正確な分離に必須であり、その機能の阻害は、正常な細胞分裂を阻害し癌細胞に細胞死を誘導することが知られている [バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、263巻、p. 398 (1999年)]。

【0003】

微小管はM期紡錘体の構成分子としてだけでなく、細胞形態の維持や細胞内物質輸送および神経線維の軸索輸送にも関わっているため、微小管作用性の抗癌剤は癌細胞に作用するだけでなく正常細胞に対しても副作用を及ぼす。例えば、微小管作用薬に特徴的な副作用として、神経線維の軸索輸送の阻害による末梢神経障害が临床上問題となっている。したがって、微小管以外の、細胞周期M期における紡錘体機能制御に重要な分子に作用し、既存の微小管作用性抗癌剤と同様に紡錘体機能を阻害する薬剤は、既存抗癌剤に見られる微小管作用に由来する上記副作用を回避した新しい抗癌剤になると期待される。

【0004】

M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネルギーを利用して、微小管に沿って蛋白質を移動させる機能を有しており、一般に「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、さらに紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

【0005】

M期キネシンイーザーファイブ (Eg5) は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。Eg5はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+（プラス）端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の-（マイナス）端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなEg5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)、ジャーナル・オブ・セル・バイオロジー (J. Cell Biol.)、150巻、p. 975 (2000年)、実験医学、17巻、p. 439 (1999年)]。

【0006】

ヒトEg5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長のヒトEg5組換え蛋白質の発現とそれを利用した機能解析が報告されている [セル (Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)]。遺伝子はGenBank accession number: X85137, NM004523, U37426として公的データベースに登録されている。ヒトEg5と相同性が高いアフリカツメガエル由来のEg5を用いた解析 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ユエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、96巻、p. 9106 (1999年)、バイオケミストリー (Biochemistry)、3

5巻、p. 2365 (1996年)]と同様の手法を用い、大腸菌にて発現したヒトEg5のN末端部分を利用し、Eg5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biological Chemistry)、276巻、p. 25496 (2001年)、ケミストリー・バイオロジー (Chemistry & Biology)、9巻、p. 989 (2002年)]

。

#### 【0007】

ヒト正常組織におけるEg5の発現は、精巣や胸腺などに限定されることが知られており、また、癌患者組織を解析した結果より、ヒトEg5は非癌部に比べ癌部において高い発現を示すことが報告されている [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ユエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、99巻、p. 4465 (2002年)、US6414121B1]。

#### 【0008】

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は細胞増殖に関わる疾患 (例えば、腫瘍、再狭窄、心肥大、関節炎、免疫疾患など) の治療剤として有望であると考えられる [国際公開第01/98278号、国際公開第02/56880号、国際公開第02/57244号、トレンドズ・イン・セル・バイオロジー (Trends in Cell Biology)、12巻、p. 585 (2002年)]。

#### 【0009】

ヒトEg5酵素阻害活性を示す化合物としては、モナスタロール (Monastrol) [サイエンス (Science)、286巻、p. 971 (1999年)]、キナゾリン誘導体 (国際公開第01/98278号)、フェナチアジン誘導体 (国際公開第02/057244号)、トリフェニルメタン誘導体 (国際公開第02/056880号)、ジヒドロピリミジン誘導体 (国際公開第02/079149号、国際公開第02/079169号) などが報告されている。

#### 【0010】

チアジアゾリン誘導体としては、転写因子スタット6 (STAT6) 活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用を有するものが知られている (特開2000-229959号、国際公開第01/56994号)。また抗菌活性、ACE阻害活性などを有するもの (国際公開第93/22311号、特開昭62-53976号、ジャーナル・オブ・バングラディッシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.))、5巻、p. 127 (1992年))、および抗腫瘍活性を有するもの (特許文献1参照、非特許文献1参照) が知られている。

#### 【0011】

また、2位にアルキニル基または芳香族複素環基を有するチアジアゾリン誘導体 (国際公開第01/56994号) および2位にアリール基を有するチアジアゾリン誘導体 (特開2000-159756号) が知られている。さらに、2位にベンジル基を有するチアジアゾリン誘導体も知られている (非特許文献2参照)。

【特許文献1】国際公開第03/051854号パンフレット

【非特許文献1】「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)」、44巻、p. 4416 (2001年)

【非特許文献2】「ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)」、35巻、p. 87 (1999年)

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

本発明の目的は、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治

療および／または予防剤を提供することにある。また別の目的は、上記の細胞増殖が関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することにある。

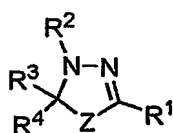
【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、以下の(1)～(15)に関する。

(1) 一般式(I)

【化3】



(I)

＜式中、Zは硫黄原子または $-S(=O)-$ を表し、

$R^1$ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル

または $-C(=W)R^5$ 〔式中、Wは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^5$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、

$-YR^6$ （式中、Yは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^6$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または

【0014】

$-NR^7R^8$ 〔式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-OR^9$ （式中、 $R^9$ は前記 $R^6$ と同義である）または $-NR^{10}R^{11}$ （式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{10}$ と $R^{11}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表すか、または $R^7$ と $R^8$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する〕を表す〕を表し、

【0015】

$R^2$ は

$-C(=W^1)R^{12}$ 〔式中、 $W^1$ は前記Wと同義であり、 $R^{12}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、

【0016】

$-Y^1R^{13}$ （式中、 $Y^1$ は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{13}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または $-NR^{14}R^{15}$ （式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）を表す〕を表し、



## 【0017】

$R^3$ は、

水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

## 【0018】

$R^4$ は

置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、

## 【0019】

または $R^3$ と $R^4$ が一緒になって $-(CR^{16A}R^{16B})_{m1}-Q-(CR^{16C}R^{16D})_{m2}-$  [式中、 $Q$ は単結合、置換もしくは非置換のフェニレンまたはシクロアルキレンを表し、 $m1$ および $m2$ は同一または異なって0~4の整数を表すが、 $m1$ と $m2$ は同時に0とはならず、 $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$ および $R^{16D}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-OR^{17}$  [式中、 $R^{17}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-CONR^{18}R^{19}$  (式中、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{18}$ と $R^{19}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、 $-SO_2NR^{20}R^{21}$  (式中、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ前記の $R^{18}$ および $R^{19}$ と同義である) または $-COR^{22}$  (式中、 $R^{22}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]、

## 【0020】

$-NR^{23}R^{24}$  [式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-COR^{25}$  (式中、 $R^{25}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表す) または $-SO_2R^{26}$  (式中、 $R^{26}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、

## 【0021】

または $R^{23}$ と $R^{24}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する] または $-CO_2R^{27}$  (式中、 $R^{27}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表すか、

## 【0022】

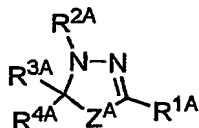
または $R^{16A}$ と $R^{16B}$ もしくは $R^{16C}$ と $R^{16D}$ が一緒になって酸素原子を表し、 $m1$ または $m$

2 が 2 以上の整数であるとき、それぞれの  $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$  および  $R^{16D}$  は同一でも異なっていてよく、隣接する二つの炭素原子に結合する  $R^{16A}$ 、 $R^{16B}$ 、 $R^{16C}$  および  $R^{16D}$  はそれぞれ一緒になって結合を形成してもよい。を表す > で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

## 【0023】

(2) 一般式 (IA)

## 【化4】



(IA)

(式中、 $R^{1A}$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$  および  $Z^A$  はそれぞれ前記  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $Z$  と同義であるが、 $Z^A$  が硫黄原子であり、かつ  $R^{1A}$  がベンジルであり、かつ  $R^{2A}$  がアセチルであり、かつ  $R^{3A}$  または  $R^{4A}$  の一方がメチルであり、他方が 2-オキソプロピルとはならない) で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0024】

(3)  $R^{3A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキニルである (2) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0025】

(4)  $R^{4A}$  が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である (2) または (3) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0026】

(5)  $R^{4A}$  が置換もしくは非置換のアリールである (2) または (3) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(6)  $R^{2A}$  が  $-C(=O)R^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は前記と同義である) である (2) ~ (5) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(7)  $R^{1A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである (2) ~ (6) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0027】

(8)  $R^{1A}$  が  $-C(=W)R^5$  (式中、 $W$  および  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である) である (2) ~ (6) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(9)  $W$  が酸素原子である (8) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0028】

(10)  $R^5$  が  $-YR^6$  (式中、 $Y$  および  $R^6$  はそれぞれ前記と同義である) または  $-NR^7$   $R^8$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ前記と同義である) である (8) または (9) 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(11)  $Z$  が硫黄原子である (2) ~ (10) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0029】

(12) (2) ~ (11) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(13) (2) ~ (11) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する M 期キネシンイージー 5 (Eg 5) 阻害剤。

## 【0030】

(14) (2) ~ (11) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患の治療および/または予防剤。

(15) (2) ~ (11) のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

#### 【0031】

以下、一般式 (I) で表される化合物および一般式 (IA) で表される化合物をそれぞれ化合物 (I) および化合物 (IA) という。他の式番号の化合物についても同様である。

#### 【発明の効果】

#### 【0032】

本発明により、チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および/または予防剤が提供される。また、上記の細胞増殖に関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0033】

一般式 (I) および一般式 (IA) の各基の定義において、

(i) 低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。ジ低級アルキルアミノの 2 つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

#### 【0034】

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ~ 10 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ~ 10 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

#### 【0035】

(iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリール、アリールオキシおよびアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

#### 【0036】

(vi) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性芳香族複素環基、3 ~ 8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニルなどがあげられる。

#### 【0037】

(vii) 複素環基としては、例えば脂肪族複素環基、上記で示した芳香族複素環基などがあげられる。脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から

選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニルなどがあげられる。

#### 【0038】

(v i i i) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基などがあげられる。該少なくとも1個の窒素原子を含む脂肪族複素環基は、酸素原子、硫黄原子または他の窒素原子を含んでもよく、例えばピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミド、フタルイミド、ピロリドニル、グルタルイミド、ピペリドニルなどがあげられる。

#### 【0039】

(i x) シクロアルキレンとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキレン、具体的にはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレンなどがあげられ、フェニレンとしては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンおよび1, 4-フェニレンがあげられる。

(x) ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を意味する。

#### 【0040】

(x i) 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルキルアミノおよび置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～置換可能な数の、好ましくは1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、シアノ、置換もしくは非置換のシクロアルキル〔該置換シクロアルキルにおける置換基(b)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基などがあげられる)、低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ(該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である)、アリール、アリールオキシ、複素環基、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基(a)と同義である)などがあげられる〕、

#### 【0041】

置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基(x i i)と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基(x i i i)と同義である)、 $-CONR^{28}R^{29}$  <式中、 $R^{28}$ および $R^{29}$ は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換数1～置換可能な数の、好ましくは1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、

#### 【0042】

置換もしくは非置換の低級アルキルチオ(該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基(b)と同義である)、置換もしくは非置換の低級

アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換低級アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）、

#### 【0043】

—NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> [式中、R<sup>30</sup>およびR<sup>31</sup>は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の置換アリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）]、

#### 【0044】

置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）または置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）を表すか、またはR<sup>30</sup>とR<sup>31</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する]などがあげられる、

#### 【0045】

置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換シクロアルキルにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基（x i i）と同義である）または置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を表すか、またはR<sup>28</sup>とR<sup>29</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基（該隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒にあって形成される置換複素環基における置換基（x i i i）と同義である）を形成する>、

#### 【0046】

—CO<sub>2</sub>R<sup>32</sup> [式中、R<sup>32</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、

#### 【0047】

置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール

(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表す]、 $-COR^{33}$  (式中、 $R^{33}$  は前記の  $R^{32}$  と同義である)、

#### 【0048】

$-NR^{34}R^{35}$  (式中、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基 (d) としては、同一または異なって例えば置換数 1 ~ 置換可能な数の、好ましくは 1 ~ 3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

#### 【0049】

置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、 $-O(CH_2CH_2O)_nR^{36}$  (式中、 $n$  は 1 ~ 15 の整数を表し、 $R^{36}$  は低級アルキルを表す)、 $-SO_2R^{37}$  [式中、 $R^{37}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、アミノ、低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノを表す]、

#### 【0050】

$-NR^{38}R^{39}$  (式中、 $R^{38}$  および  $R^{39}$  はそれぞれ前記の  $R^{30}$  および  $R^{31}$  と同義である) などがあげられる]、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換低級シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

#### 【0051】

$-COR^{40}$  (式中、 $R^{40}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、

#### 【0052】

$-NR^{41}R^{42}$  (式中、 $R^{41}$  および  $R^{42}$  はそれぞれ前記の  $R^{30}$  および  $R^{31}$  と同義である) または  $-OR^{43}$  [式中、 $R^{43}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級

アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表す] を表す]

## 【0053】

または  $-SO_2R^{44}$  (式中、 $R^{44}$  は前記の  $R^{40}$  と同義である) を表すか、または  $R^{34}$  と  $R^{35}$  が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基もしくは置換複素環基 (該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、後記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を形成する>、

## 【0054】

$-N^+R^{45}R^{46}R^{47}X^-$  (式中、 $R^{45}$  および  $R^{46}$  は同一または異なって、低級アルキルを表すか、または  $R^{45}$  と  $R^{46}$  が隣接する窒素原子と一緒になって複素環基を形成し、 $R^{47}$  は低級アルキルを表し、 $X$  は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す)、 $-OR^{48}$  [式中、 $R^{48}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (d) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

## 【0055】

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である) または置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である) を表す]、 $-SR^{49}$  (式中、 $R^{49}$  前記の  $R^{48}$  と同義である)、 $-SO_2R^{50}$  [式中、 $R^{50}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (d) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、

## 【0056】

置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である)、置換もしくは非置換のアリール (該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基 (x i i i) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (c) と同義である) または  $-NR^{51}R^{52}$  (式中、 $R^{51}$  および  $R^{52}$  はそれぞれ前記の  $R^{30}$  および  $R^{31}$  と同義である) を表す]、 $-OSO_2R^{53}$  (式中、 $R^{53}$  は前記の  $R^{50}$  と同義である) などがあげられる。

## 【0057】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノおよび低級アルカノイルオキシの低級

アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびアリールオキシのアリール部分、複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基ならびにハロゲンは、それぞれ前記の低級アルキル (i)、低級アルケニル (ii)、低級アルキニル (iii)、シクロアルキル (iv)、アリール (v)、複素環基 (vi)、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基 (viii) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なっているもよい。

#### 【0058】

(xii) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールアミノおよび置換フェニレンにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、シアノ、メチレンジオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基 (e) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基 (f) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基などがあげられる)、

#### 【0059】

アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、アリール、複素環基などがあげられる]、置換もしくは非置換の低級アルケニル (該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル (該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル (該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、

#### 【0060】

置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ (該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルキルにおける置換基 (e) と同義である)、

#### 【0061】

置換もしくは非置換のアリール [該置換アリールにおける置換基 (g) としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル (該置換低級アルキルにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ (該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ (該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である)、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ (該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記の置換低級アルコキシにおける置換基 (f) と同義である) などがあげられる]、

#### 【0062】

置換もしくは非置換の複素環基 (該置換複素環基における置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールオキシ (該置換ア



リアルオキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールアミノ (該置換アリールアミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールチオ (該置換アリールチオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換のアリールスルホニル (該置換アリールスルホニルにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環オキシ (該置換複素環オキシにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換もしくは非置換の複素環アミノ (該置換複素環アミノにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である)、置換複素環チオ (該置換複素環チオにおける置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (g) と同義である) などがあげられる。

#### 【0063】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノおよび低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記の低級アルキル (i) と同義であり、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキルおよびハロゲンそれぞれ前記の低級アルケニル (i i)、低級アルキニル (i i i)、シクロアルキル (i v) およびハロゲン (x) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。さらにここで示したアリール、アリールオキシ、アリールチオ、アリールアミノおよびアリールスルホニルのアリール部分は前記のアリール (v) と同義であり、複素環基、複素環アミノおよび複素環オキシの複素環基部分は前記の複素環基 (v i i) と同義である。

#### 【0064】

(x i i i) 置換芳香族複素環基および置換複素環基のうちの置換芳香族複素環基における置換基は、前記の置換アリールにおける置換基 (x i i) と同義であり、置換複素環基のうちの置換脂肪族複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、前記の置換アリールにおける置換基 (x i i) の例示であげた基に加え、オキソなどがあげられる。

#### 【0065】

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

#### 【0066】

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greenes) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

#### 【0067】

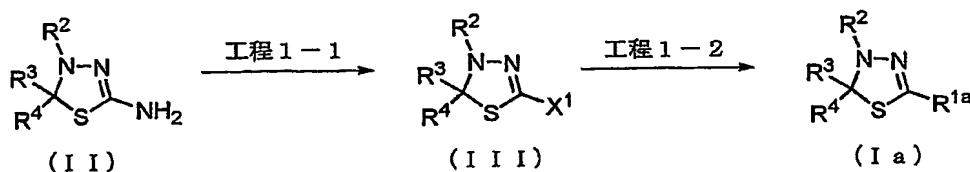
化合物 (I) は、以下の工程に従い製造することができる。

#### 製造法 1

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルである化合物 (I a) は、国際公開第 03/051854 号記載の方法でまたはそれに準じて得られる化合物 (I I) から、以下の工程に従い製造することができる。

【0068】

【化 5】



(式中、 $X^1$  は塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、 $R^{1a}$  は  $R^1$  の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルケニルを表し、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である)

【0069】

#### 工程 1-1

化合物 (I I I) はジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc. Chem. Commun.)、8 巻、p. 873 (1998 年) などに記載の方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

すなわち、化合物 (I I I) は、化合物 (I I) を無溶媒または適当な溶媒中、1 ~ 30 当量の例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸 tert-ブチルなどの亜硝酸化合物と、必要に応じて 0.1 ~ 50 当量の適当な酸の存在下、 $-50^\circ\text{C}$  ~  $100^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間 ~ 48 時間反応させることにより対応するジアゾニウム塩を調製し、次いで適当な溶媒中 1 ~ 30 当量の例えばハロゲン化銅、ヨウ素などと  $-50^\circ\text{C}$  ~  $200^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間 ~ 48 時間反応させることにより製造することができる。

【0070】

各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP)、水などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などがあげられる。ハロゲン化銅としては、例えば塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅などがあげられる。これらハロゲン化銅は、例えば硫酸銅水溶液に塩化ナトリウム、臭化ナトリウムなどを加えた後、亜硝酸ナトリウムで還元することにより調製することができ、単離することなくそのまま本工程に使用することもできる。

【0071】

さらに、ジアゾニウム塩を単離することなく、ワンポットでハロゲン化銅と反応させ、化合物 (I I I) を製造することもできる。すなわち、化合物 (I I)、1 ~ 30 当量の上記で例示した亜硝酸化合物および 1 ~ 30 当量の上記で例示したハロゲン化銅、ヨウ素などの混合物を、必要に応じて 0.1 ~ 50 当量の上記で例示した適当な酸の存在下、上記で例示した適当な溶媒中、 $-50^\circ\text{C}$  ~  $200^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間 ~ 48 時間反応させることにより化合物 (I I I) を製造することもできる。

【0072】

#### 工程 1-2

化合物 (I a) は、上記の工程 1-1 で得られる化合物 (I I I) と 1 ~ 30 当量の ( $R^{1a}$ )<sub>p</sub>M<sub>q</sub>( $R^A$ )<sub>r</sub> (式中、 $R^{1a}$  は前記と同義であり、M はスズ、亜鉛、ホウ素、ケイ素、アルミニウム、ジルコニウム、銅または水銀の各原子を表し、 $R^A$  はヒドロキシ、前記

と同義のハロゲン、前記と同義の低級アルキル、前記と同義の低級アルコキシ、前記と同義のアリールまたは前記と同義のアリールオキシを表し、 $p$  および  $q$  は同一または異なって1または2を表し、 $r$  は0~3の整数を表す) とを、適当な溶媒中、0.001~1当量の遷移金属触媒の存在下、 $-50^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~100時間反応させることにより製造することができる。この時、0.01~30当量の適当な添加物を加え、反応を促進させることもできる。

#### 【0073】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウムなどのパラジウム触媒、塩化ニッケル、ニッケルアセチルアセトナート、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル、臭化ニッケルなどのニッケル触媒などがあげられる。適当な添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、ヨウ化銅、酸化銀、塩化リチウム、フッ化セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

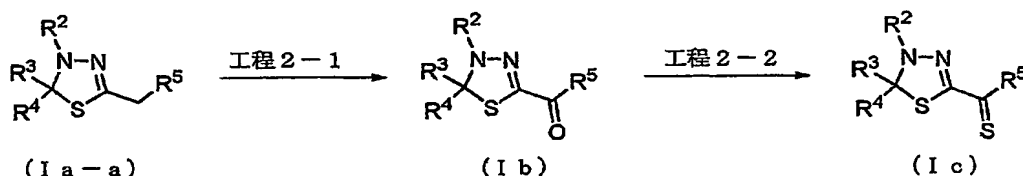
#### 【0074】

##### 製造法2

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子であり、 $R^1$ が $-\text{C}(=\text{W})\text{R}^5$ (式中、Wおよび $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ib)および(Ic)は、製造法1で得られる化合物(Ia-a)より以下の工程に従い製造することができる。

#### 【0075】

##### 【化6】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 【0076】

##### 工程2-1

化合物(Ib)は、化合物(Ia-a)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1~100当量の適当な酸化剤で、 $-30^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、ジクロロメタン、アセトン、トルエン、酢酸エチル、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸化剤としては、例えばクロム酸、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、二酸化セレン、ピリジニウムクロロクロメート(PCC)、過酸化水素などがあげられる。

#### 【0077】

##### 工程2-2

化合物(Ic)は、上記の工程2-1で得られる化合物(Ib)を、適当な溶媒中、1~100当量の適当な硫黄化合物で、 $-30^{\circ}\text{C}$ ~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、ジクロロメタン、トルエン、キシレン、酢酸

エチル、THF、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な硫黄化合物としては、例えば硫化ナトリウム、水硫化ナトリウム、2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド(Lawesson's 試薬)、硫黄などがあげられる。

化合物(Ic)はまた、化合物(Ib)より、例えば新実験化学講座、14巻、p. 1699(1978年)、丸善株式会社、もしくはWO03/051854号に記載の方法で、またはそれらに準じて製造することもできる。

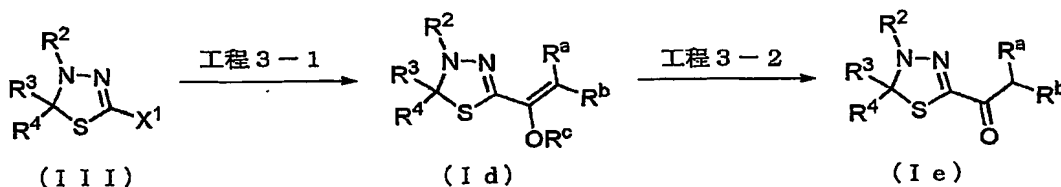
#### 【0078】

##### 製造法3

化合物(I)のうち、Zが硫黄原子であり、 $R^1$ が $-C(OR^c)=CR^aR^b$  [式中、 $R^a$ および $R^b$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル(該低級アルキルは前記と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基(xi)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルケニル(該低級アルケニルは前記と同義であり、該置換低級アルケニルにおける置換基は前記置換低級アルケニルにおける置換基(xi)と同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキニル(該低級アルキニルは前記と同義であり、該置換低級アルキニルにおける置換基は前記置換低級アルキニルにおける置換基(xi)と同義である)、置換もしくは非置換のシクロアルキル(該シクロアルキルは前記と同義であり、該置換シクロアルキルにおける置換基は前記置換シクロアルキルにおける置換基(xi)と同義である)、置換もしくは非置換のアリール(該アリールは前記と同義であり、該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基(xii)と同義である)または置換もしくは非置換の芳香族複素環基(該芳香族複素環基は前記と同義であり、該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換芳香族複素環基における置換基(xiii)と同義である)を表し、 $R^c$ は前記と同義の低級アルキルを表す]である化合物(Id)、およびZが硫黄原子であり、 $R^1$ が $-COCHR^aR^b$  (式中、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ie)は、製造法1の工程1-1で得られる化合物(III)より、以下の工程によっても製造することができる。

#### 【0079】

##### 【化7】



(式中、 $X^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 【0080】

##### 工程3-1

化合物(Id)は、化合物(III)より、製造法1の工程1-2と同様にして製造することができる。

#### 【0081】

##### 工程3-2

化合物(Ie)は、上記の工程3-1で得られる化合物(Id)を無溶媒でまたは適当な溶媒中、0.1~500当量の酸で、 $-30^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、NMP、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、p

ートルエンスルホン酸などがあげられる。

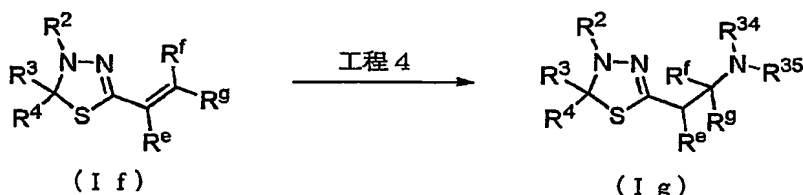
【0082】

#### 製造法 4

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が  $-CR^eHCR^fR^gNR^{34}R^{35}$  [式中、 $R^e$ 、 $R^f$  および  $R^g$  は、同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル (該低級アルキルは前記と同義であり、該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルキルにおける置換基 (xi) と同義である) を表し、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  はそれぞれ前記と同義である] である化合物 (I g) は、以下の工程によっても製造することができる。

【0083】

【化 8】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  はそれぞれ前記と同義である)

【0084】

#### 工程 4

化合物 (I g) は、製造法 1 で得られる化合物 (I f) を無溶媒または適当な溶媒中、必要に応じ 0.1 ~ 100 当量の適当な塩基の存在下、1 ~ 300 当量の  $HNR^{34}R^{35}$  (式中、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  はそれぞれ前記と同義である) と  $-30^\circ\text{C}$  ~  $200^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間 ~ 100 時間反応させることにより製造することができる。

【0085】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、DMSO、水などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。

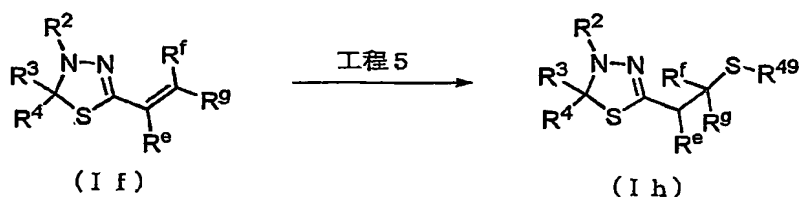
【0086】

#### 製造法 5

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子であり、 $R^1$  が  $-CR^eHCR^fR^gSR^{49}$  (式中、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$  および  $R^{49}$  はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (I h) は、以下の工程によっても製造することができる。

【0087】

【化 9】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$  および  $R^{49}$  はそれぞれ前記と同義である)

【0088】

## 工程5

化合物(I h)は、製造法1で得られる化合物(I f)を、無溶媒または適当な溶媒中、必要に応じ0.1~100当量の適当な塩基の存在下、1~200当量の $\text{HSR}^{49}$ (式中、 $\text{R}^{49}$ は前記と同義である)と $-30^{\circ}\text{C}$ ~ $200^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~100時間反応させることにより製造することができる。

## 【0089】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、DMSO、水などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。

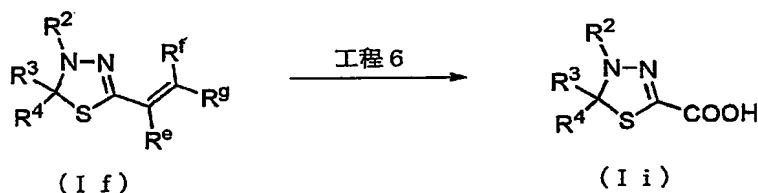
## 【0090】

## 製造法6

化合物(I)のうち、 $\text{R}^1$ がカルボキシル基である化合物(I i)は以下の工程によって製造することができる。

## 【0091】

## 【化10】



(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ および $\text{R}^g$ はそれぞれ前記と同義である)

## 【0092】

## 工程6

化合物(I i)は、製造法1で得られる化合物(I f)を、適当な溶媒中、必要に応じ0.1~10当量の相間移動触媒および/または0.1~50当量の塩基の存在下、0.1~50当量の過マンガン酸カリウムなどで、 $-30^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

## 【0093】

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、酢酸エチル、トルエン、DMF、アセトン、メチルエチルケトン(MEK)、ピリジン、酢酸、水などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。相間移動触媒としては、例えば18-クラウン-6、16-クラウン-5などのクラウンエーテル、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミドなどのアンモニウム塩などがあげられる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどがあげられる。

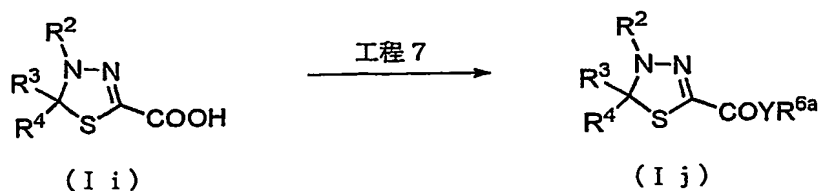
## 【0094】

## 製造法7

化合物(I)のうち、 $\text{R}^1$ が $-\text{COYR}^{6a}$ (式中、Yは前記と同義であり、 $\text{R}^{6a}$ は $\text{R}^6$ の定義のうち、水素原子を除く基を表す)である化合物(I j)は以下の工程に従い製造することができる。

## 【0095】

## 【化11】



(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{6a}$ およびYはそれぞれ前記と同義である)

## 【0096】

## 工程 7

化合物 (I j) は、製造法 6 または後記の製造法 10 など得られる化合物 (I i) を、無溶媒または適当な溶媒中、1～50 当量の適当な塩素化剤の存在下、1～200 当量の  $\text{R}^{6a}\text{YH}$  (式中、 $\text{R}^{6a}$  および Y はそれぞれ前記と同義である) と、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $150^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間～72 時間反応させることにより製造することができる。

## 【0097】

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化シアヌルなどがあげられる。

## 【0098】

また、別法として、化合物 (I j) は、化合物 (I i) を無溶媒または適当な溶媒中、1～200 当量の適当な塩素化剤で、 $-30^\circ\text{C}$ ～ $150^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間～72 時間処理した後、次いで無溶媒または適当な溶媒中、必要に応じ適当な塩基の存在下、1～300 当量の  $\text{R}^{6a}\text{YH}$  (式中、 $\text{R}^{6a}$  および Y はそれぞれ前記と同義である) と  $-30^\circ\text{C}$ ～ $150^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間～72 時間反応させることによっても製造することができる。

## 【0099】

各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化シアヌルなどがあげられる。適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられる。

## 【0100】

さらに別法として、化合物 (I j) は、化合物 (I i) を無溶媒または適当な溶媒中、1～30 当量の適当な縮合剤の存在下、必要に応じ 0.1～30 当量の添加剤の存在下、1～300 当量の  $\text{R}^{6a}\text{YH}$  (式中、 $\text{R}^{6a}$  および Y はそれぞれ前記と同義である) と  $-30^\circ\text{C}$ ～ $150^\circ\text{C}$  の間の温度で、5 分間～72 時間反応させることによっても製造することができる。

## 【0101】

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP などがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。適当な縮合剤としては、例えば 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾールなどがあげられる。添加剤としては、例えば N-ヒドロキシコハク酸イミド、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 ( $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) などがあげられる。

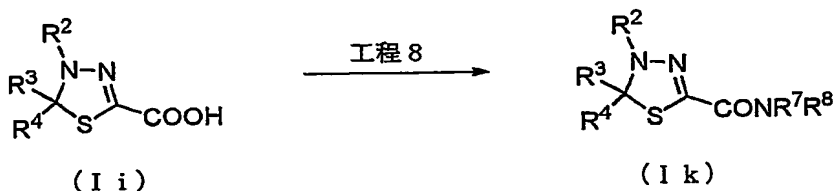
## 【0102】

## 製造法8

化合物(I)のうち、 $R^1$ が $-\text{CONR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ik)は以下の工程に従い製造することができる。

## 【0103】

## 【化12】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)

## 【0104】

## 工程8

化合物(Ik)は、製造法6または後記の製造法10などで得られる化合物(Ii)を、無溶媒でまたは適当な溶媒中、1~200当量の適当な塩素化剤で $-30^\circ\text{C}$ ~ $150^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間処理した後、次いで無溶媒でまたは適当な溶媒中、必要に応じ適当な塩基の存在下、1~300当量の $\text{HNR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)と $-30^\circ\text{C}$ ~ $150^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間反応させることによって製造することができる。

## 【0105】

各反応で用いられる適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、ピリジンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩素化剤としては、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、塩化シアヌルなどがあげられる。適当な塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、4-ジメチルアミノピリジンなどがあげられる。

## 【0106】

また別法として、化合物(Ik)は、化合物(Ii)を無溶媒でまたは適当な溶媒中、1~20当量の適当な縮合剤の存在下、必要に応じ0.1~30当量の添加剤の存在下、1~200当量の $\text{HNR}^7\text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)と $-30^\circ\text{C}$ ~ $150^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間~72時間反応させることによっても製造することができる。

## 【0107】

適当な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、キシレン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、NMP、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な縮合剤としては、例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、EDCI、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾールなどがあげられる。添加剤としては、例えばN-ヒドロキシコハク酸イミド、4-ジメチルアミノピリジン、HOBt、HOBt $\cdot$ H<sub>2</sub>Oなどがあげられる。

## 【0108】

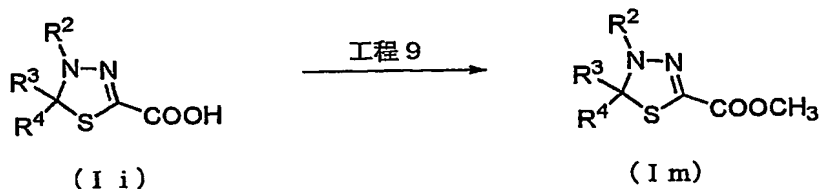
## 製造法9

化合物(I)のうち、 $R^1$ が $\text{COOCH}_3$ である化合物(I<sub>m</sub>)は、以下の工程によっても製造することもできる。

## 【0109】



## 【化13】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ前記と同義である)

## 【0110】

## 工程 9

化合物 (I m) は、製造法 6 または後記の製造法 10 など得られる化合物 (I i) を、適当な溶媒中、1 当量～100 当量のジアゾメタン、(トリメチルシリル) ジアゾメタンなどと、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5 分間～72 時間反応させることによって製造することができる。

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、THF、1, 4-ジオキサン、トルエン、酢酸エチル、ヘキサン、DMF などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

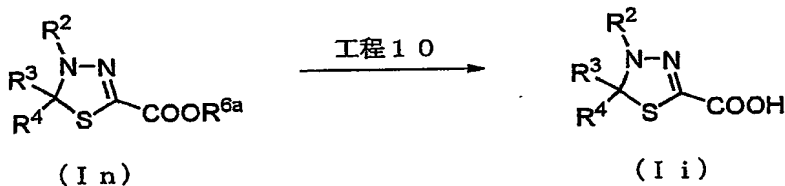
## 【0111】

## 製造法 10

化合物 (I) のうち、 $R^1$ が $-\text{COOH}$ である化合物 (I i) はまた、以下の工程によっても製造することもできる。

## 【0112】

## 【化14】



(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^{6a}$ はそれぞれ前記と同義である)

## 【0113】

化合物 (I i) は、製造法 2、7 または 9 で得られる化合物 (I n) を、水または水を含む適当な溶媒中、1～100 当量の適当な塩基で、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5 分間～72 時間処理することにより製造することができる。

## 【0114】

水を含む適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、NMP などと水との混合溶媒があげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニア水、DBU などがあげられる。

## 【0115】

## 製造法 11

化合物 (I) のうち、Z が硫黄原子である化合物 (I o) は、ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンドズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)、35 巻、p. 87 (1999 年) などに記載の方法またはそれらに準じて製造することもできる。

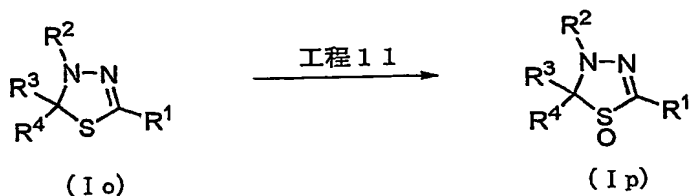
## 【0116】

## 製造法 12

化合物 (I) のうち、Z が  $-S(=O)-$  である化合物 (Ip) は、以下の工程に従い製造することができる。

【0117】

【化15】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である)

【0118】

工程 11

化合物 (Ip) は、化合物 (Io) より、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ・ケミカル・コミュニケーションズ (J. Chem. Soc., Chem. Commun.)、16 巻、p. 901 (1982 年) に記載の方法またはそれに準じて製造することができる。

すなわち、化合物 (Ip) は、製造法 1~11 で得られる化合物 (Io) を、適当な溶媒中、1~100 当量の適当な酸化剤で、 $-30^{\circ}\text{C}$ ~ $150^{\circ}\text{C}$  の間の温度で、5 分間~100 時間処理することにより製造することができる。

【0119】

適当な溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、ピリジン、酢酸、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。適当な酸化剤としては、例えば m-クロロ過安息香酸、過酸化水素、過マンガン酸カリウムなどがあげられる。

【0120】

化合物 (I) における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  または  $R^4$  に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989 年) などに記載の方法] でまたはそれらに準じて行うこともできる。

【0121】

また、上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明の抗腫瘍剤などには、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。

【0122】

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の抗腫瘍剤などに使用することができる。

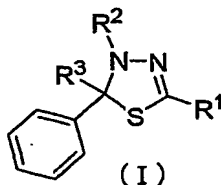
【0123】

本発明に使用される、または本発明によって得られる化合物 (I) の具体例を第1表に示す。ただし、本発明に使用される、または本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

【0124】

【表1】

第1表



化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
1	-CH=CH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
2	-COCH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
3		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
4	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
7	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
8	-CO <sub>2</sub> H	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
9	-CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
10	-CONHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
11		-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

【0125】

次に、代表的な化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例1：ヒト大腸癌細胞 HCT 116 に対する増殖阻害活性

HCT 116 細胞 (ATCC 番号: CCL-247) を  $1 \times 10^3$  個/ウェルの割合で 96 ウェルマイクロタイタープレート (メルク社製、167008) に分注した。該プレートを 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、24 時間培養した後、これに段階的

に希釈した試験化合物を加えて合計100 $\mu$ L/ウェルとし、さらに5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃、72時間培養した。この培養培地中に、XTT {3'-[1-(フェニルアミノカルボニル)-3,4-テトラゾリウム]-ビス(4-メトキシ-6-ニトロ)ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (Sodium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro) benzenesulfonic acid hydrate)} 標識混合液 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015) を50 $\mu$ L/ウェルずつ分注した後、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃、1時間培養し、マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 550) を用い、490nmと655nmでの吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は50%増殖阻害濃度GI<sub>50</sub>で示した。

## 【0126】

GI<sub>50</sub>の算出方法: 各ウェルの490nmでの吸光度から655nmでの吸光度を減じた値 (差吸光度) を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を100%とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する化合物の濃度を算出し、それをGI<sub>50</sub>とした。

結果を第2表に示す。

## 【0127】

## 【表2】

第2表

化合物番号	GI <sub>50</sub> (nmol/L)
10	410
11	470

## 【0128】

試験例2: Eg5酵素に対する阻害試験

全長ヒトEg5組換え体の調製は文献 [セル (Cell)、83巻、p. 1159 (1995年)] を参考にして実施する。HisタグをN末端に融合した全長ヒトEg5を発現するバキュロウイルスを *Spondoptera frugiperda* (スポドプテラフルギペルダ) (Sf) 9昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収する。細胞沈殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収する。上清をニッケルアガロースカラムに通塔し、HisタグをN末端に融合したEg5をアフィニティー精製して部分精製標品を取得する。

## 【0129】

Eg5のATPase活性の測定は文献 [エンボ・ジャーナル (The EMBO Journal)、13巻、p. 751 (1994年)、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89巻、p. 4884 (1992年)] を参考にして実施する。25mmol/L ピペラジンN, N'-ビス(エタンスルホン酸) (PIPES)/KOH (pH 6.8)、1mmol/L エチレンジアミンビス(2-アミノエチルエーテル) 四酢酸 (EGTA)、2mmol/L MgCl<sub>2</sub>、1mmol/L ジチオトレイトール (DTT)、100 $\mu$ g/mL ウシ血清アルブミン (BSA)、5 $\mu$ mol/L パクリタキセル (Paclitaxel)、25 $\mu$ g/L チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号TL238)、および200 $\mu$ mol/L MESG substrate (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリン リボサイド) (モレキュラープローブ社、カタログ番号E-6646)、1U/mL プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブ社、カタログ番号E-6646) にEg5部分精製標品を加えた反応溶液を調製する。段

階的に希釈した試験化合物を含む反応溶液を96-ウェルプレートに分注する。酵素反応は30℃で30分間実施する。ATPase活性の指標となる360nmでの吸光度をプレートリーダー（モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC<sup>384</sup>）で測定する。Eg5存在下試験化合物非存在下での吸光度を100%、Eg5非存在下試験化合物非存在下での吸光度を0%として相対活性を計算し、IC<sub>50</sub>値を算出する。

#### 【0130】

上記の試験により、化合物（I）のEg5酵素に対する阻害作用が確認できる。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0131】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

#### 【0132】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### 【0133】

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01~1000mg、好ましくは0.05~500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人当たり0.001~1000mg、好ましくは0.01~300mgを一日一回ないし数回投与するか、または1日1~24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 【0134】

以下に、実施例および製剤例により、本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H NMR）は、270 MHzまたは300 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

#### 【実施例1】

##### 【0135】

（化合物1）

工程1

臭化銅 (17.1 g, 76.5 mmol) をアセトニトリル (225 mL) に溶解し、0℃で亜硝酸tert-ブチル (12.1 mL, 102 mmol) を加えた。10分間攪拌した後、WO03/051854号に記載の方法に従って得られた、3-アセチル-5-アミノ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール (15.0 g, 63.8 mmol) を加え、0℃～室温で4.8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1→6/1) で精製することにより、3-アセチル-5-プロモ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール (15.4 g, 収率81%) を得た。  
FAB-MS m/z: 299 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.46 (m, 2H).

## 【0136】

## 工程2

上記で得られた3-アセチル-5-プロモ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール (2.00 g, 6.68 mmol) をトルエン (40 mL) に溶解し、トリブチル(ビニル)スズ (2.92 mL, 9.99 mol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.384 g, 0.332 mmol) を加え、100℃で7時間攪拌した。反応液に5%フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/4、次いでn-ヘキサン/酢酸エチル=96/4) で精製することにより、化合物1 (1.14 g, 収率69%) を得た。

APCI-MS m/z: 247 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.45 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 10.9, 17.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.44 (m, 2H).

## 【実施例2】

## 【0137】

## (化合物2)

上記実施例1の工程1で得られた、3-アセチル-5-プロモ-2,3-ジヒドロ-2-メチル-2-フェニル-1,3,4-チアジアゾール (100 mg, 0.334 mmol) をトルエン (3 mL) に溶解し、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ (0.169 mL, 0.501 mmol) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (12 mg, 0.017 mmol) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液に5%フッ化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層に2 mol/L塩酸 (10 mL) を加え、室温で80分間攪拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1、次いでクロロホルム/メタノール=300/1) で精製することにより、化合物2 (74 mg, 収率84%) を得た。

FAB-MS m/z: 263 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.25-7.45 (m, 5H).

## 【実施例3】

## 【0138】

## (化合物3)

実施例1で得られた化合物1 (53 mg, 0.21 mmol) およびフタルイミド (31 mg, 0.21 mmol) をDMSO (0.4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.029 mL, 28%メタノール溶液) を加え、室温で18時間攪拌した。ナトリウムメトキシド (0.82 mL, 28%メタノール溶液) を加え、室温でさらに46時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、化合物3 (23 mg, 収率27%) を得た。

ESI-MS m/z: 394 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.19-7.45 (m, 5H), 7.69-7.82 (m, 2H), 7.83-7.94 (m, 2H).

## 【実施例 4】

【0139】

(化合物 4)

実施例 3 で得られた化合物 3 (15 mg, 0.038 mmol) をエタノール (0.6 mL) に溶解し、ヒドラジン-水和物 (0.006 mL, 0.1 mmol) を加え、60℃ で 2.5 時間攪拌した。析出した沈殿をろ別した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=6/1) で精製することにより、化合物 4 (5.0 mg, 収率 50%) を得た。  
ESI-MS  $m/z$ : 264  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm): 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.71 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.04 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 7.23-7.54 (m, 5H).

## 【実施例 5】

【0140】

(化合物 5)

実施例 1 で得られた化合物 1 (30 mg, 0.12 mmol) を THF (0.4 mL) に溶解し、70% エチルアミン水溶液 (0.197 mL) を加え、室温で 18.5 時間、次いで 60℃ で 8.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1) で精製することにより、化合物 5 (2.4 mg, 収率 7%) を得た。  
ESI-MS  $m/z$ : 292  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.01 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.64 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.19-7.45 (m, 5H).

## 【実施例 6】

【0141】

(化合物 6)

実施例 1 で得られた化合物 1 (34 mg, 0.14 mmol) およびメタンスルホンアミド (26 mg, 0.27 mmol) を DMF (0.5 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (11 mg, 0.28 mmol, 60% 油性) を加え、90℃ で 3.5 時間攪拌した。反応液に水および 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより、化合物 6 (15 mg, 収率 31%) を得た。  
ESI-MS  $m/z$ : 340  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.46 (dt,  $J$  = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 4.83 (brt,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 5H).

## 【実施例 7】

【0142】

(化合物 7)

実施例 1 で得られた化合物 1 (823 mg, 3.34 mmol) をピリジン (10 mL) および DMF (5 mL) の混合溶媒に溶解し、攪拌下、0℃ で水 (16 mL) に溶解した過マンガン酸カリウム (1.06 g, 6.71 mmol) を 10 分かけて加えた。反応液にピリジン (50 mL) を加え、0℃ でさらに 20 分間攪拌した後、10% 亜硫酸ナトリウム水溶液および 20% 硫酸を順次加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (20 mL) の混合溶媒に溶解し、(トリメチルシリル)ジアゾメタン (6.0 mL, 12 mmol, 2.0 mol/L の n-ヘキサン溶液) を加え、室温で 40 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1)、次いで、分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、化合物 7 (75 mg, 収率 8%) を得た。  
ESI-MS  $m/z$ : 279  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.27-7.50 (m, 5H).

## 【実施例 8】

【0143】

(化合物 8)

実施例 7 で得られた化合物 7 (63 mg, 0.23 mmol) をメタノール (2 mL) および水 (1 mL) の

混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム(54 mg, 2.3 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルでトリチュレーションすることにより、化合物 8 (23 mg, 収率38%)を得た。  
ESI-MS  $m/z$ : 263  $[M-H]^-$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 6.92 (br, 1H), 7.26-7.51 (m, 5H).

## 【実施例 9】

## 【0144】

## (化合物 9)

実施例 8 で得られた化合物 8 (6.0 mg, 0.023 mmol)をDMF(0.5 mL)に溶解し、0℃でEDCI (5.2 mg, 0.028 mmol)およびHOBt  $\cdot$  H<sub>2</sub>O(4.2 mg, 0.027 mmol)を加え、0℃で20分間攪拌した。次いで、50%ジメチルアミン水溶液(0.004 mL)を加え、室温で9時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 20/1)で精製することにより、化合物 9 (3.0 mg, 収率45%)を得た。  
APCI-MS  $m/z$ : 292  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.31 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 7.24-7.48 (m, 5H).

## 【実施例 10】

## 【0145】

## (化合物 10)

実施例 9 と同様にして、化合物 8 (33 mg, 0.13 mmol)、EDCI(29 mg, 0.15 mmol)、HOBt  $\cdot$  H<sub>2</sub>O(23 mg, 0.15 mmol)およびtert-ブチルアミン(0.020 mL, 0.19 mmol)から、化合物 10 (19 mg, 収率48%)を得た。  
ESI-MS  $m/z$ : 320  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.43 (brs, 1H), 7.25-7.41 (m, 3H), 7.46 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H).

## 【実施例 11】

## 【0146】

## (化合物 11)

実施例 9 と同様にして、化合物 8 (16 mg, 0.061 mmol)、EDCI(15 mg, 0.078 mmol)、HOBt  $\cdot$  H<sub>2</sub>O(12 mg, 0.078 mmol)およびピロリジン(0.008 mL, 0.1 mmol)から、化合物 11 (11 mg, 収率59%)を得た。  
APCI-MS  $m/z$ : 318  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.93 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.62 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.23-7.50 (m, 5H).

## 【0147】

## 製剤例 1: 錠剤 (化合物 1)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物 1、40 g、乳糖 286.8 g および馬鈴薯澱粉 60 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液 120 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵をもった打錠機 (菊水社製 RT-15 型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり活性成分 20 mg を含有する) を得る。

処方	化合物 1	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

## 【0148】

## 製剤例 2: 錠剤 (化合物 3)

化合物 3、40 g を用い、製剤例 1 と同様にして、標記錠剤 (1錠あたり活性成分 20



mg を含有する) を得る。

処方 化合物 3	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

## 【0149】

製剤例 3: 注射剤 (化合物 5)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物 5、1 g および D-マンニトール 5 g を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 6 に調整した後、注射用蒸留水で全量を 1000 mL とする。得られた混合液をガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する) を得る。

処方 化合物 5	2	mg
D-マンニトール	10	mg
塩酸	適量	
水酸化ナトリウム水溶液	適量	
注射用蒸留水	適量	
	2.00	mL

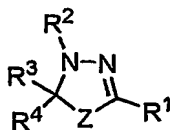
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 チアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖に関わる疾患、例えば腫瘍、再狭窄、心肥大、免疫疾患などの治療および／または予防剤を提供すること。また、上記の細胞増殖に関わる疾患の治療に有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化 1】



(I)

(式中、Zは硫黄原子などを表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>2</sup>は-C(=W<sup>1</sup>)R<sup>12</sup>(式中、W<sup>1</sup>は酸素原子などを表し、R<sup>12</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表す)などを表し、R<sup>3</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>4</sup>は置換もしくは非置換のアリールなどを表す)で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤など提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 6 0 2 6 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社

特願 2003-360263

出願人履歴情報

識別番号

[000005201]

1. 変更年月日

1990年 8月14日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県南足柄市中沼210番地

氏 名

富士写真フイルム株式会社